Ueber Arsenmelanose.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 16. Juli 1892

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Hugo Müller

aus Kopenhagen

in Berlin.

OPPONENTEN:

Hr. Dr. med. Werner.
- Cand. med. Fülleborn.
- Dd. med. Trzebiatowski.

BERLIN.

Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke).

Linienstrasse 158.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535703_0155

Dem Andenken seines Vaters.

Bekanntlich hat ein grosser Theil unserer bewährtesten Arzneimittel neben dem vom Arzte bezweckten, heilenden Einfluss auf den kranken Organismus häufig sehr unerwünschte Nebenwirkungen. Oft werden dieselben vom Patienten als eine nur lästige Beigabe hingenommen, mitunter aber tritt die Nebenwirkung so entschieden in den Vordergrund, dass ein völlig neues Symptomenbild neben der ursprünglichen Erkrankung erscheint. Im letzteren Falle handelt es sich vor Allem um den schädlichen Einfluss mancher Arzneimittel auf innere Organe des Körpers, wie er sich oft bei unzweckmässigen therapeutischen Maassnahmen bemerkbar macht.

In die erste Gruppe der weniger schädlichen als lästigen Nebenwirkungen gehören die nach innerer Anwendung gewisser Heilmittel auftretenden Affectionen der äusseren Haut.

Hierzu zählen die bekannten unter dem Namen von Arzneiexanthemen zusammengefassten Erscheinungen, z. B. das Jod- und Antipyrinexanthem.

Sehr interessant, wenngleich viel seltener als die beiden obengenannten, sind die Hautaffectionen, welche nach länger dauerndem Arsengebrauch constatirt worden sind.

Hierher gehört das Auftreten eines typischen Herpes Zoster in Folge von Arsentherapie, das vor nunmehr

fünfundzwanzig Jahren von Hutchinson[1]), später auch von Weyl[2]) und Epstein[3]) mit Sicherheit beobachtet worden ist.

Strümpell[4]) erwähnt das Erscheinen von Ekzemen und Urticaria nach unvorsichtigem Arsengebrauch.

Es erscheinen zuweilen noch andere Exanthemformen; uns interessiren hier aber nur die nach Arsenmedication auftretenden Pigmentirungen der Haut.

Die ersten einschlägigen Beobachtungen stammen aus den sechziger Jahren und wurden gemacht von Hebra[5]) und den beiden französischen Forschern Devergie und Bazin[6]), sind jedoch nicht vollständig beweisend.

Es wurde nämlich in allen diesen Fällen das Hautpigment beobachtet nach abgelaufener Psoriasis, bei gleichzeitiger Arsentherapie, und es trat die Verfärbung nur an den Stellen auf, wo sich vorher Psoriasiseruptionen befunden hatten. Nun erwähnt Hebra in seinem Lehrbuche ausdrücklich, dass die Psoriasis an sich — also ohne jede Medication — analog vielen andern mit Hyperaemie verbundenen Hautleiden, im Stande sei, an den ursprünglich erkrankt gewesenen Partien nach der Heilung Pigment zu hinterlassen. Besondere Disposition zur Pigmentirung zeigen aber, wie Hebra ebenfalls betont, diejenigen Psoriasiskranken, welche mit Arsenpraeparaten behandelt werden. Nach seiner Ueberzeugung handelt es sich hierbei um kein zufälliges Zusammentreffen, sondern um einen ursächlichen Zusammenhang des Arsens mit der Hautfärbung. Sonst wäre es unverständlich, wesshalb Hebra den Rath giebt, sofort nach Erscheinen von braunen Flecken auf der Haut mit der Arsentherapie innezuhalten.

Auch Devergie und Bazin sprechen sich, wie oben gesagt ist, dafür aus, dass das Hautpigment eines Psoria-

tikers, wenn er mit Arsen behandelt worden ist, auf letzteres zurückgeführt werden darf. Daher bezeichnen sie die betreffenden Pigmentflecke in ihren „Affections cutanées artificielles“ von 1862 als „Tâches arsénicales.“

Ueber zwanzig Jahre vergingen, bis von verschiedenen Seiten Beobachtungen einliefen über Auftreten von ausgedehnter Hautpigmentation bei Patienten, die wegen innerer Krankheiten Arsen erhalten hatten. Auch fiel es jetzt auf, dass bisweilen im Verlauf von Hautkrankheiten, gegen welche längere Zeit hindurch Arsen angewendet worden war, Hautpigment erschien an Stellen, welche von dem Grundübel gar nicht betroffen gewesen waren. Es konnte also kein Zusammenhang zwischen dem Pigment und der ursprünglichen Hautkrankheit bestehen, und schliesslich gelangte man dazu, auch hier eine Wirkung der Arsentherapie anzunehmen.

Die so entstandenen Pigmentationen sind als „Arsenmelanose“ bezeichnet worden.

Bevor wir nun zur Besprechung einer solchen vom Verfasser beobachteten Melanose übergehen, wollen wir sehen, ob die in der Litteratur des letzten Decenniums vorhandenen, hierhergehörigen Publicationen in der That den Namen Arsenmelanose verdienen.

Im Verhältniss zu der ausgedehnten Verwendung des Arsens in der Praxis ist das Auftreten von nachfolgender Hautpigmentation immerhin eine seltene Erscheinung. Dies sucht Förster-Dresden[7]) zum Theil wenigstens dadurch zu erklären, dass die Arsentherapie häufig bei solchen kachektischen Zuständen eingeleitet würde, wo eine braune Hautverfärbung an sich nichts Ueberraschendes böte, mithin Niemand an eine etwa vorhandene Arsenmelanose denken würde. In der That

ist das Bild der letzteren derartig, dass es von dem so genannten Chloasma cachecticorum, wie es bei schweren Malariakachexien, bei Phthise und Carcinom sich findet, oft nicht zu unterscheiden sein dürfte.

So müsste vielleicht mancher Fall von diesem „Chloasma" als Arsenmelanose betrachtet werden.

Dies könnte für den einzelnen Fall natürlich nur sehr schwer nachgewiesen werden.

Nun betreffen aber diejenigen Fälle von Arsenmelanose, über welche wir hier zu sprechen haben, niemals solche kachektische Zustände, lassen also keine Verwechslung mit dem oben erwähnten Chloasma zu.

Wir wollen jetzt das Bild der Arsenmelanose betrachten, wie es ziemlich übereinstimmend von Förster[8]), Haffter[9]), Wyss[10]) und dem Verfasser beobachtet worden ist. [Auch Epstein[3]) war wiederholt in der Lage, nach Arsengebrauch verbreitete Pigmentationen zu constatiren, besonders oft bei choreatischen Patienten. Doch sind seine Referate zu kurz gefasst, um dem Folgenden mit zu Grunde gelegt werden zu können.]

An Gesicht, Rumpf oder Extremitäten beginnt das Auftreten einer gelblich braunen Färbung. Oft umfasst sie von Anfang an grössere Hautpartieen; meist erscheint sie aber in einzelnen Flecken, die allerdings im weiteren Verlauf mit einander verschwimmen können. Bisweilen sieht man auch innerhalb diffus gefärbter Partien einzelne intensiver gebräunte Flecken.

Wird nun der Arsengebrauch fortgesetzt, so kann die Färbung tiefbraun werden, und in einzelnen Fällen werden Gesicht, Hals, Rumpf und Glieder als gleichmässig dunkelbraun beschrieben. (Haffter[9]).)

Von Interesse ist noch, dass die sichtbaren Schleimhäute stets pigmentfrei bleiben.

Bezüglich Erscheinens von Pigment nach Arsentherapie auf den nicht sichtbaren Schleimhäuten wird von Haffter[9]) an eine Beobachtung von den Amerikanern Brown und Dawis erinnert. Danach fand sich im Darmtractus gerichtlich exhumirter Arsencadaver ein schwefelfreies „Bilirubinpigment" vor. Haffter meint, es könne sich hier um eine Arsenmelanose der Schleimhaut handeln. Doch liegt der Verdacht nahe, dass es sich hier nur um alte katarrhalische bezw. hämorrhagische Darmprocesse handelt. Wie bekannt, entwickelt sich nämlich in alten hämorrhagischen Herden aus dem eisenhaltigen Haematin das Haematoidin (= Bilirubin). Da dieses nun eisenfrei ist, kann es natürlich mit dem (im Darmtractus hauptsächlich an Wasserstoff gebundenen) Schwefel keine Verbindung eingehen.

Wir hätten somit, auch ohne eine Arsenmelanose anzunehmen, eine ungezwungene Erklärung für ein „nicht schwefelhaltiges Bilirubin-ähnliches Pigment im Darmtractus."

Ein ganz ähnliches Bild, wie wir es bei unserer Melanose sehen, liefert ein Hauptsymptom der Addison'schen Krankheit der „bronzed skin". Auch bei diesem, vielleicht auf Erkrankung der Nebennieren beruhenden Leiden, kommt es ja zu einer braunen Färbung der Haut, die entweder den ganzen Körper betrifft, oder vereinzelt, fleckenweise auftritt. (Strümpell.)

In der Localisation auf der äusseren Haut unterscheidet sich das Pigment bei Arsenmelanose nicht von dem des Morbus Addisonii. Denn wie sich bei letzterem das Pigment mit Vorliebe an den schon physiologisch stärker gebräunten Partien (Axilla, Mamma, Genitalien u. d. m.) einstellt, so fand auch Wyss[10]) bei seinen Arsenmelanosen die intensivste Verfärbung in der Axilla, an

den Labien und am Anus. Ferner bleibt bei beiden Processen meist Handteller und Fusssohle frei. Nur wäre zu erwähnen, dass bei der Arsenmelanose scheinbar oft die Kniekehlen den Sitz für intensivere Pigmentation bilden. Freilich können diese Angaben nur geringen Werth beanspruchen, da mir eine sehr spärliche Anzahl von Fällen zur Verfügung steht.

Ein Hauptunterschied findet sich jedoch zwischen den Pigmentationen bei den beiden Processen. Beim Morbus Addisonii localisirt sich das Pigment nämlich mit grosser Vorliebe auf den sichtbaren Schleimhäuten, während diese, wie schon oben erwähnt, bei der Arsenmelanose stets freibleiben.

Die Intensität der Bräunung lässt sich differentialdiagnostisch nicht verwerthen, da bei beiden Zuständen die ganze Farbenscala von hell- bis dunkelbraun durchlaufen werden kann.

Dass nun aber unsere Fälle von Arsenmelanose durchaus nicht mit Addison'scher Krankheit zu verwechseln sind, ersieht man aus ihrem klinischen Verlaufe. Der Morb. Addis. ist bekanntlich ein chronisches Leiden, das stets unter zunehmender Anaemie und Schwäche zum tödtlichen Ende führt. Zuweilen sollen auch acute Fälle vorkommen, die mit Fieber und gastrischen Symptomen beginnen und binnen weniger Monate zum Tode führen (Strümpell).

Von alledem finden wir nichts bei unsern Fällen von Arsenmelanose. Das Grundleiden, wegen dessen die Arsenbehandlung eingeleitet wurde, war in einem Falle Basedow'sche Krankheit[7]), in drei Fällen Chorea min.[8])[10]) und weitere dreimal eine Hautkrankheit[9]). (Hier ist die vom Verfasser beobachtete Melanose mit eingerechnet). Sie endeten sämmtlich mit Genesung. Dies

Argument wäre schon ausreichend; nun lässt sich aber noch anführen, dass, während die Addison'sche Krankheit so gut wie nie das Kindesalter befällt, über die Hälfte unserer Melanosen sich bei Kindern unter 12 Jahren vorfindet.

Es sind also unsere Fälle weit verschieden von den in Betracht kommenden „symptomatischen Pigmentirungen" (Chloasma cachectic. und Morb. Addison.), und wir wollen uns jetzt zur differential-diagnostischen Betrachtung der sogenannten idiopathischen Pigmentformen wenden.

Das hierher gehörige calorische Pigment ist von vornherein auszuschliessen.

Eine zweite „idiopathische" Form stellt das toxische Pigment dar. Es erscheint dieses bei empfindlichen Personen nach Application von verschiedenen reizenden Arzneimitteln auf die Haut (Hebra[5]), und ist in neuester Zeit beobachtet worden nach Anwendung von Chrysarobin[11]).

Unter unsern Melanosen befindet sich nun ein Fall von Psoriasis, wo vor dem Arsen Chrysarobin angewendet worden war; es läge nahe, hier an eine toxische Wirkung des letzteren zu denken. Da es sich dabei aber um den vom Verfasser beobachteten Fall handelt, der im Zusammenhang besprochen werden wird, und da die Entgegnung auf den Einwand, wir hätten es hier mit einem Chrysarobinpigment zu thun, eine genauere Kenntniss des betreffenden Krankheitsbildes verlangt, so sei es gestattet, später noch einmal auf diesen Punkt zurückzukommen.

Endlich müsste noch eine dritte Pigmentart differential-diagnostisch in Betracht gezogen werden: Zuweilen hinterlassen chronische Hyperaemien oder „Haut-

entzündungen diffuse oder fleckige Pigmentationen, die entweder bald verschwinden oder sich lange Zeit erhalten[12])". Man sieht ein solches Pigment in Folge von chronischen Ekzemen und juckenden Hautkrankheiten. Hierher gehört auch das am Anfange unserer Arbeit erwähnte Auftreten von Pigment im Anschluss an Psoriasis. Nun betreffen drei von unsern Arsenmelanosen Patienten, welche als Grundleiden eine in die obige Kategorie fallende Hautkrankheit gehabt hatten. Ein Fall von Haffter[9]) betraf ein chronisches Ekzem (Ekzema squamos. capillitii); der zweite desselben Autors ein juckendes Exanthem, und ein dritter von mir beobachteter Fall eine Psoriasis.

Gleichwohl lässt sich der Verdacht, es handle sich um ein „Hautentzündungspigment" leicht abweisen. Letzteres tritt nämlich nur an den durch die Entzündung oder Hyperämie gereizten Hautpartieen des Patienten auf, während die gesunden Theile pigmentfrei bleiben.

Haffter's Ekzema squamosum war, wie schon angedeutet wurde, auf die Kopfhaut beschränkt; die Pigmentation dagegen erstreckte sich über den ganzen Rumpf.

Bei seinem zweiten Fall hat Haffter leider nicht die Localisation des juckenden Exanthems angegeben; doch hätte er es zweifellos mitgetheilt, wenn sich das Exanthem ebenso wie das Pigment über Gesicht, Hals, Rumpf und sämmtliche Extremitäten erstreckt hätte.

In meinem Falle von Psoriasis traten die Pigmentationen ganz unabhängig von den Psoriasisplaques auf: Es fand sich Pigment an Stellen, wo sich niemals das Grundleiden localisirt hatte, und es traten wiederum innerhalb ausgebreiteter Pigmentflecke kleine Psoriasiseruptionen auf.

Nachdem wir nun die verschiedensten Pigmentations-

arten differential-diagnostisch beleuchtet haben — es ist dies leider in den Mittheilungen unserer Beobachter versäumt worden — müssen wir zugeben, dass unsere Melanosen sich unter keine der bekannten Pigmentarten unterordnen lassen.

Es entsteht jetzt die Frage, ob ein triftiger Grund vorliegt, in Uebereinstimmung mit den betreffenden Autoren der Arsentherapie eine ätiologische Bedeutung zuzuschreiben. Glücklicherweise enthalten die Publicationen hierüber genauere Angaben.

In dem einen Fall Förster's[7]) erhielt ein $10^1/_2$ Jahre alter Knabe bei Morbus Basedowii im Verlauf von sieben Monaten 100 g Liquor Fowleri. Bei dieser Medication wurde der Hals und die obere Brusthälfte bräunlich, die untere Brusthälfte sowie der Bauch des Patienten erschien tief braun. Es wurde nun die Arsentherapie beschränkt bezw. ausgesetzt, und nach Ablauf von zwei Monaten ging die Färbung soweit zurück, dass die Haut nur noch bräunliche Fleckchen aufwies.

Noch schlagender beweist die Abhängigkeit der Pigmentirung vom Arsengebrauch ein zweiter Fall von Förster[8]). Hier erhielt ein achtjähriger an Chorea erkrankter Knabe 25 g Fowler'sche Lösung im Verlaufe eines Vierteljahres. Der Patient wies nun eine Rumpfbräunung auf, die besonders ausgeprägt war an den oben (Seite 10) als Lieblingssitz bezeichneten Partieen. Als jetzt das Arsen ausgesetzt und statt dessen Bromkalium verabreicht wurde, schwand die Färbung in Kürze fast völlig. Bei nunmehr von Neuem eingeleiteter Arsentherapie trat die Färbung wieder auf, um nach Aussetzen des Arsens wie vorher zu verschwinden. Förster gab darauf zum dritten Male Arsen, und auch diesmal fand sich eine freilich nur leichte Bräunung ein.

Charakteristisch ist ferner ein Fall von Wyss[10]), wo ein choreatisches zwölfjähriges Mädchen binnen dreier Monate täglich von der Fowler'schen Lösung drei, steigend bis fünfzehn Tropfen erhalten hatte. Im Anfang des dritten Monats begann die Melanose, die ich wegen der typischen Pigmentanordnung genauer wiedergeben möchte: Gesicht und Areola mammae waren stark gebräunt, Bauch mittelstark gefärbt mit intensiv gebräunten, umschriebenen Stellen. Rücken mässig stark pigmentirt, intensiv dagegen Axilla, Anus, Labien, Glutäalpartie. Vola manus frei.

Das Arsen wurde beschränkt und schliesslich ausgesetzt, worauf das Pigment zurückging.

Als nun aber die Patientin ein Jahr später von einem Chorearecidiv befallen und wiederum mit Arsenpräparaten behandelt wurde, begann die Pigmentation von Neuem, jetzt besonders stark an den Kniekehlen. (Leider enthält das Referat keine Angaben darüber, ob die Färbung auch diesmal nach Aussetzen der Arsentherapie wieder gewichen ist.)

Wyss[10]) veröffentlicht einen zweiten Fall, in welchem ein zehnjähriges, ebenfalls choreatisches Kind vom Liq. Fowl. dreimal täglich eine während dreier Monate bis zu fünfzehn Tropfen ansteigende Dosis erhalten hatte. Auch hier trat Mitte des dritten Monats eine schmutzig braune Färbung verschiedener Hautpartieen auf. Inzwischen war die Chorea geheilt, und als das Kind $^3/_4$ Jahre später eines leichten Recidivs wegen wieder zur Beobachtung kam, waren nur noch minimale Pigmentreste sichtbar. Nun wollen wir nicht verschweigen, dass, wie Wyss hervorhebt, bei der jetzt eingeleiteten Arsentherapie sich nicht wie im vorigen Falle von Neuem eine Melanose entwickelt hat. Es wurde das Arsen aber jetzt

nicht so lange Zeit hindurch verabreicht, wie vorher. Wir können daher annehmen, dass die Gesammtdosis noch nicht die nöthige Höhe erreicht hatte, um ihren Einfluss auf die Hautpigmentation auszuüben.

Sehen wir von diesem Punkte ab, so findet sich in sämmtlichen Fällen einerseits im Anschluss an Arsentherapie das Auftreten von Hautpigment, andererseits fast ebenso regelmässig ein Zurückgehen der Pigmentation nach Aussetzen des Arsens.

Zwei weitere Fälle, die von Haffter[9]) beobachtet wurden, betrafen ein juckendes Exanthem und ein Ekzema squamos. capill. (Vgl. S. 10). Beide stimmen darin überein, dass die Wirkung des Arsens auf den Organismus eine sehr schwere war.

Einmal setzte nämlich die betreffende Patientin ohne Wissen des Arztes die Arsentherapie 3 Jahre hindurch fort, in der Dosis von täglich 30 Tropfen der Fowler'schen Lösung, und im andern Falle kam es nach viermonatlichem Arsengebrauch zu wirklichen Intoxicationserscheinungen. Beide Patienten zeigten sehr intensive Pigmentationen, und, dass es sich hierbei nicht um ein Hautentzündungspigment handeln kann, haben wir an einer andern Stelle unserer Arbeit schon nachgewiesen. Es soll die Hautfärbung, besonders bei der Patientin, welche Vergiftungserscheinungen darbot, geradezu „erstaunlich" gewesen sein. In beiden Fällen ist das Pigment auch nach Aussetzen des Arsens nicht gewichen, und man könnte daher einwenden, es wäre die Hautfärbung ganz unabhängig von der betreffenden Medication. Dagegen lässt sich erwidern, dass wir hier eine sehr intensive Wirkung des Arsens vor uns haben, in Folge dessen auch die Pigmentationen zu stark geworden sind, um in Kürze resorbirt werden zu können.

Es ist dies bei erworbenen Pigmentflecken gar nicht etwas so Ungewöhnliches, vermag doch bei empfindlichen Personen z. B. ein auf Momente aufgelegtes Senf- oder Kantharidenpflaster ein für das ganze Leben bestehenbleibendes Pigmentmal zu hinterlassen.

Fassen wir nun das Ergebniss aller bisher besprochenen Fälle zusammen, so können wir, in Uebereinstimmung mit den betreffenden Autoren, an dem Vorhandensein einer wirklichen Arsenmelanose nicht zweifeln.

Die Rückbildung des Pigments geht in der Weise vor sich, dass die diffuse Braunfärbung allmählich sich aufhellt, und, wie sie meistens aus confluirenden Pigmentflecken entstanden war, löst sie sich jetzt wieder in einzelne Flecke auf. Schliesslich verschwindet die Färbung ohne auffällige Nebenerscheinungen bis auf einen Fall, wo Wyss[10]) zugleich eine Abschuppung bemerkt haben will. Derselbe Vorgang findet sich bisweilen auch beim Rückbilden von Pigment andern Ursprungs. Die Zeit, welche bis zum Verschwinden der Färbung verstreicht, ist natürlich abhängig von der Intensität der Pigmentation im jeweiligen Falle. Auch die Gesammtmenge des bis zum Auftreten vom Hautpigmente eingenommenen Arsens ist sehr variabel.

Es wäre von Interesse nachzuweisen, ob von der Arsenmelanose gerade solche Patienten befallen werden, die schon eine Neigung zu physiologisch stärkerer Pigmentirung besitzen. In dem von mir beobachteten Falle lag nichts derartiges vor. In der Litteratur finden sich auch keine genauere Angaben über diesen Punkt. Nur Haffter[9]) erwähnt, dass die Schwester einer von der Arsenmelanose betroffenen Frau ungewöhnlich starke Schwangerschaftspigmentationen aufzuweisen pflege.

Ich gehe nun über zur Betrachtung eines von mir

in einer hiesigen Poliklinik für Hautkrankheiten beobachteten Falles von Arsenmelanose. Die gütige Ueberlassung des Materials verdanke ich der Liebenswürdigkeit des Hrn. Dr. M. Joseph, Leiters der erwähnten Anstalt. Als Grundleiden handelte es sich hier, wie schon gesagt, um eine Psoriasis vulgaris. Die von mir am 29. XII. 1890 aufgenommene Anamnese ergab Folgendes;

Karl K., 23 Jahre alt, unverheirathet, bisher stets gesund gewesen. Eltern und Geschwister sind gesund. Von erblichen Erkrankungen in der Familie ist Nichts nachzuweisen. Patient leidet seit einem Jahre an seinem jetzigen Uebel. Dies begann zuerst mit Schuppenbildung an den Knien, später über einen grösseren Theil des Körpers sich ausdehnend. Als Patient am 30. X. 1890 zum ersten Male in unsere Beobachtung kam, bot er das Bild einer über den grössten Theil des Körpers ausgebreiteten Psoriasis vulgar. dar, das sich in Nichts von dem gewöhnlichen Bilde dieses Leidens unterschied; nur dass der behaarte Kopf nicht befallen war.

Der Verlauf gestaltete sich nun in folgender Weise:

Am 1. XI. 1890 wurde Patient einmal an beiden Armen und an der Brust mit einer zehnprocentigen Chrysarobin-Traumaticinlösung behandelt. Nach Ablauf von höchstens 14 Tagen war von dieser Medication am Körper nirgends mehr etwas zu sehen. Der Patient wurde nunmehr mit Arsenpräparaten behandelt, und hierbei der leicht resorbirbaren arsenigen Säure der Vorzug gegeben. Es wurden hiervon dreimal täglich zehn Tropfen einer halbprocentigen Lösung gegeben. Anfang December 1890, nachdem im Ganzen ca. 0,3 g arseniger Säure verabreicht worden waren, begann sich eine grosse Reihe von Pigmentationen am Körper unseres Patienten einzustellen. Dieselben traten theils an früher psoriatisch erkrankt gewe-

senen Stellen auf, theils unabhängig von diesen (vgl. S. 12). Die Pigmentation selbst umfasst die Farbentöne von hell- bis dunkelbraun und zeigt sich in Form von kleinen Zehnpfennig- bis Mark-Stück grossen Flecken, die theilweise scharf abgeschnitten sind, theilweise aber auch diffus in das umgebende Gewebe übergehen. An einzelnen Stellen finden sich auch handtellergrosse pigmentirte Flächen.

Im Einzelnen ergab der am 29. XII. 1890 aufgenommene Status praesens Folgendes:

Patient ist ein kräftiger, mittelgrosser Mann, von dunkelblonder Haarfarbe. Auffällig ist, dass der Patient das zuerst von Lewin genauer beschriebene, vasomotorische Reizungsphänomen der Haut (Urticaria factitia) in markanter Weise darbietet. Gesicht, Kopf, Hals, Hände und Füsse sind die einzigen völlig pigmentfreien Partieen. Der obere Theil der Brust weist nur einzelne Pigmentflecke auf; der untere dagegen, von der Höhe der Warzen ab gerechnet, zeigt ausgedehnte Pigmentationen. Noch dunkler gebräunt erscheint die Partie oberhalb des Nabels, etwa doppelt handflächengross. Die untere Bauchhälfte zeigt das Pigment in Gestalt zahlreicher, verschieden grosser Flecken. Der Rücken weist bis herab zur Crist. oss. il. ca. 50 eben solcher Flecke auf, die zum Theil in einander übergehen. In der Glutaealgegend finden sich tiefbraune, diffuse Pigmentationen. Die vordere Schulterpartie ist pigmentfrei. Die oberen Extremitäten sind am intensivsten gebräunt auf der ulnaren Partie der Streckseiten. Die Oberschenkel sind im Verhältniss zum Unterschenkel nur mässig stark pigmentirt. Die Unterschenkel zeigen eine diffuse an einzelnen Stellen von tiefbraunen Flecken durchsetzte Verfärbung, die ihren Anfang nimmt an den Sprunggelenken und vorn bis zur Patella reicht, während

hinten nur die unteren zwei Drittel des Unterschenkels umfasst werden. Die Kniekehlen sind Sitz umschriebener, tiefbrauner Pigmentationen. Das Pigment verschwindet nicht auf Fingerdruck. An den sichtbaren Schleimhäuten ist nichts Auffallendes zu bemerken. Heute (29. XII.), wo kleine frische Psoriasiseruptionen am Bauche des Patienten erschienen sind, sieht man deutlich die Unabhängigkeit derselben von den Pigmentationen. Der Patient fühlt sich völlig wohl.

Bei der kritischen Betrachtung unseres Falles wird man zwei Einwände gegen die Auffassung desselben als eine Arsenmelanose erheben können. Den einen davon, dass wir es nämlich einfach mit einer Pigmentation im Anschluss an die Psoriasis zu thun hätten, haben wir schon an einer anderen Stelle unserer Arbeit zurückgewiesen (S. 12). Sollte man uns jedoch entgegnen, es sei unmöglich, sich bei einer über den ganzen Körper ausgebreiteten Psoriasis der ursprünglichen Localisation derselben zu erinnern, so sei hier nur hingedeutet auf die intensive Pigmentation der Kniekehlen, die in unserem Falle, wie ja gewöhnlich bei Psoriasis, von dem Hautleiden völlig verschont geblieben waren.

Schwerer wiegt der zweite Einwand, der hier möglich wäre, dass eine Wirkung der Chrysarobintherapie vorliegt (S. 11). Es vermag nämlich das Chrysarobin[11]) eine acute Dermatitis und im Anschluss daran Pigmentationen der Haut hervorzurufen. Würde nun das Chrysarobinpigment, wie die sonstigen toxischen Pigmente, sich an den Stellen localisiren, wo das betreffende Mittel applicirt worden ist, so wäre eine Chrysarobinwirkung in unserm Falle von vornherein ausgeschlossen. Denn es wurden selbstverständlich nur psoriatische Stellen mit dem Entzündung erregenden Mittel in Berührung ge-

bracht, während das Pigment sich ja auch an nicht psoriatisch gewesenen Partieen vorfand. Nun wird jedoch von Dermatologen gerade betont[11]), dass nach Application des Chrysarobins auf ganz eng umschriebene Hautstellen eine diffuse Dermatitis mit nachfolgender diffuser Pigmentation entstehen kann. Es soll nach einmaliger Chrysarobinbehandlung einer minimalen Hautpartie der ganze Körper Pigment aufgewiesen haben, wobei gerade die ursprünglich eingepinselten Stellen als hellere Punkte hervorragten. Demnach erschiene es verlockend, in unserem Falle, anstatt einer Arsenmelanose, eine Chrysarobinpigmentation anzunehmen. Nun tritt aber letztere nur dann auf, wenn die in Folge des Chrysarobins entstandene Dermatitis ungemein heftig war; auch erscheint das Pigment zeitlich im unmittelbarsten Anschluss an die Dermatitis. Ebenso schnell jedoch, wie es entstanden ist, schwindet es wieder, und nach 8—10 Tagen sollen die verfärbten Partieen wieder ein normales Aussehen bekommen haben. Endlich soll das Zurückgehen der Pigmentationen meist mit Abschuppung der entsprechenden Hautstellen verbunden sein[11]).

Von alledem finden wir nichts in unserem Falle. Die am 1. XI. 1890 erhaltene einmalige Chrysarobinpinselung ertrug der Patient durchaus gut. Es trat keine ungewöhnlich starke Reizungserscheinung, geschweige denn eine diffuse Dermatitis auf, und, wie schon gesagt, war vor Ablauf zweier Wochen jede Spur dieser Medication verschwunden. Gleichwohl war von Pigmentationen bis jetzt gar nichts zu bemerken.

Nun begann die Arsentherapie, und erst drei bis vier Wochen später nahmen die Pigmentationen ihren Anfang. Auch schwanden sie nicht wie das Chrysarobinpigment in einer bis zwei Wochen, sondern nahmen erst nach

Aussetzen des Arsens an Intensität ab, um etwa nach einem halben Jahre vollständig zu verschwinden. Letzteres geschah ohne Abschuppung der Haut.

Ich glaube somit den Beweis geliefert zu haben, dass wir es mit einem wirklichen Falle von Arsenmelanose zu thun haben.

Es ist, so viel ich weiss, der erste in der Litteratur vorhandene Fall von Psoriasis, wo in Folge von Arsentherapie eine von der Localisation des Grundleidens unabhängige Pigmentation aufgetreten ist, und er unterscheidet sich dadurch wesentlich von den Eingangs unserer Arbeit erwähnten Fällen Hebra's aus den sechziger Jahren, da sich hier ja nur an den ursprünglich psoriatischen Stellen Pigment vorfand.

Mikroskopische Untersuchungen des Hautpigments bei Arsenmelanose sind bisher, meines Wissens, nur von Wyss publicirt worden. Da es nun von Interesse wäre zu erfahren, ob sich bei Arsenmelanose stets dieselbe Anordnung des Pigments vorfindet, so wurde am 23. XII. 1890 zu mikroskopischen Zwecken im Einverständniss mit unserem Patienten ein kleines Stück pigmentirter Haut vom rechten Oberarm excidirt. Die Wunde wurde vernäht und heilte binnen weniger Tage.

Ein Theil des Hautstückchens wurde in Alkohol conservirt und mir zur mikroskopischen Untersuchung überwiesen.

Führen wir uns nun noch einmal das Bild einer Arsenmelanose vor Augen, so zeigte sich in der äusseren Erscheinung dieses Zustandes keine besondere Abweichung von sonstigen Hautpigmentationen. Wir waren daher gezwungen, um mit Sicherheit eine Arsenmelanose constatiren zu können, unser Augenmerk auf die Anamnese und den klinischen Verlauf zu richten. Dem können

wir hier gleich hinzufügen, dass auch mikroskopisch sich kein principieller Unterschied von der Anordnung des Pigments bei früher bekannten Hautpigmentationen hat vorfinden lassen. Da sich dennoch einige interessante Einzelheiten und auch kleinere Abweichungen von den neueren Beobachtungen über Hautpigmente ergaben, so möge hier das Resultat der mikroskopischen Untersuchung im Zusammenhang folgen. Vorweg sei bemerkt, dass, soweit die Mikrotomschnitte des in Celloidin gebetteten Materials gefärbt wurden, Hämatoxylin bzw. Eosin und Alauncarmin die besten Bilder lieferten. Zum Aufhellen diente Bergamottöl.

Das Pigment findet sich im Epithel und in der Cutis. Das Epithelialpigment ist am stärksten in der Region der Basalzellen, doch ist es noch, wenn auch spärlicher, in der Stachelzellenschicht vorhanden. Pigmentfrei sind die oberen Partieen vom Strat. granulos. bis zum Strat. corneum.

Es unterscheidet sich hierin unser Präparat von dem physiologischen Pigment der Negerhaut, wo ich noch in Hornschicht grosse Pigmentschollen lagern sah; dagegen fand ich das Hautpigment unserer Melanose ähnlich angeordnet, wie in einem mir zur Verfügung gestellten Präparate von „bronzed skin“: Auch hier waren die oberen Epithelschichten pigmentfrei.

Unser Epithelialpigment erscheint erstens intracellulär, d. h. im Innern der typischen Epithelzellen. Der Zellleib derselben, besonders, wie schon gesagt, der Basalschicht, ist mit Pigmentkörnchen angefüllt, während, entsprechend den Beobachtungen bei anderen Hautpigmentationen, der Kern frei bleibt. Auch häuft sich bei unserer Melanose das Pigment am stärksten in der Randzone an. Meistens lässt sich um den Kern herum eine

nicht nur pigmentarme, sondern -freie Zone constatiren.

Frühere Untersuchungen von Hautpigmentationen haben ergeben, dass sich das Pigment mit Vorliebe in der von der Cutis abgelegenen Randzone anzuhäufen pflege[13]). Diese Anordnung findet sich übrigens sehr schön ausgeprägt bei dem oben erwähnten Präparat von Morb. Addison. Dagegen ist das Pigment unseres Falles auf die gesammte Randzone gleichmässig vertheilt.

Das Epithelialpigment erscheint zweitens extracellulär in Gestalt von feinen braunen die Intercellularräume durchziehenden Linien. Dieselben anastomosiren vielfach mit einander und bilden an einzelnen Stellen ein feines Netzwerk. In der Basalzellenschicht sind sie stärker und lassen eine körnige Structur erkennen. Bisweilen lösen sich die feinen Pigmentlinien in körnige Massen auf, reichen bis an die Zellränder und füllen schliesslich die Randzonen der Zellen selbst an, gehen also über in das oben beschriebene intracelluläre Pigment.

Die Pigmentlinien des Epithels lassen sich zum Theil bis in den Papillarkörper, öfter auch bis in die Pigmentkörper der Cutis verfolgen. Bisher stimmen meine Beobachtungen bis auf kleinere Abweichungen überein mit dem Ergebniss der Studien über andere Hautpigmentationen. Nun soll aber bei physiologischen wie pathologischen Vorgängen das Epithelialpigment sich sehr häufig noch in einer dritten Form vorfinden[14]). Danach erscheint im Rete Malp. eine grössere Zahl von typischen Pigmentzellen, d. h. von unregelmässig gestalteten, mit Fortsätzen versehenen pigmenthaltigen Zellen. Dieselben sollen in den Intercellularräumen liegen, und ihre Fortsätze verhalten sich ebenso wie die von uns beschriebenen Pigmentlinien. Trotz der Herstellung einer grösseren Menge von Präparaten gelang es mir nur eine einzige solche

Zelle aufzufinden: Mit einem Fortsatze versehen, liegt sie dicht oberhalb der Basalschicht zwischen den Stachelzellen und gleicht vollständig einem pigmentbeladenen Leukocyten — eine Bezeichnung, die übrigens von Aeby[15]) angewendet worden ist.

Da Wyss nur kurz die Basalschicht als Sitz des Epithelialpigments bei Arsenmelanose angiebt, können wir leider über diesen Punkt keine nähere Vergleichung mit unseren Untersuchungen anstellen.

Das Cutispigment ist am stärksten ausgebildet in den Papillen. Letztere enthalten je acht bis fünfzehn vielgestaltige, meist zackige, oder wie Wyss treffend sagt, hirschgeweihförmige Pigmentgebilde.

Ferner erscheinen in den Papillen Pigmentfäden von körniger Structur. An einzelnen Stellen gehen sie über in die feineren intraepithelialen Pigmentlinien. Wie diese, anastomosiren sie vielfach unter einander, enden frei oder lassen sich bis zu den Pigmentkörperchen der Cutis verfolgen. Bei den scheinbar frei endenden Pigmentlinien kann man annehmen, dass der Schnitt den zugehörigen Pigmentkörper gar nicht oder nur zum kleinsten Theil getroffen hat.

Die „hirschgeweihförmigen" Pigmentgebilde der Cutis haben durchschnittlich die Grösse einer Epithelzelle des Strat. cylindric. Sie sind grossentheils durch die eben beschriebenen Pigmentlinien mit einander verbunden, und zwar nach Wyss vorwiegend in der Richtung von der Papillenbasis nach der Spitze zu. Gelegen sind sie in den Maschen des Bindegewebes, den Lymphspalten. Die Intensität ihrer Färbung ist verschieden, doch übertrifft sie fast durchweg die des Epithelialpigments, so dass ein tiefes Schwarzbraun vorherrschend ist. Ueberall baut sich das Pigment aus den bekannten Körnchen auf.

Ein Zusammenhang zwischen der Intensität des Cutis- und Retepigments an den correspondirenden Stellen liess sich nicht nachweisen.

Sind nun unsere Pigmentgebilde in der Cutis, wie Wyss meint, einfache Conglomerate oder haben wir wirkliche Pigmentzellen vor uns?

Die Pigmentkörperchen der Cutis, wie sie von verschiedenen Autoren[16]) beim physiologischen Pigment einiger Thierspecies beschrieben worden sind, liessen keinen Zweifel an ihrer zelligen Natur aufkommen. Ganz anders in unserm Falle, und wir wollen vorweg zugestehen, dass es nur für einen Theil der Pigmentkörper gelungen ist, dieselben mit Sicherheit als Zellen zu erkennen.

Nur beiläufig sei hier an die Arbeit von Elsasser[14]) erinnert, der bei seinen Studien über menschliches Hautpigment auf gleiche Schwierigkeiten gestossen ist.

Entscheidend ist hierbei natürlich das Auffinden eines Kerns innerhalb der Pigmentgebilde. Nun ist aber die Bräunung derselben in den meisten Fällen so intensiv, dass sie genügen würde, einen nicht genau in der Schnittfläche liegenden Kern vollständig zu verdecken. Ferner liegen die Pigmentgebilde häufig so dicht neben oder auf fixen Bindegewebszellen, dass, nachdem im Färbepräparat endlich ein Kern gefunden worden ist, nunmehr zweifelhaft wird, ob der Kern dem Pigmentgebilde oder der Bindegewebszelle angehört. Auch wenn sich innerhalb tiefbrauner Pigmentkörper hellere Partien zeigen, darf man nicht mit Sicherheit einen Kern annehmen, wie dies von Elsasser geschehen ist. Denn es kann ja bei der unregelmässigen Gestalt der Pigmentgebilde der Schnitt hier dicht an der Grenze des normalen Gewebes vorbeigegangen sein. Das würde eine zwanglose Erklärung

für die helleren Partieen der Pigmentkörper abgeben, bis auf einen einzigen Fall, wo wir nämlich einen so charakteristisch geformten hellen Fleck vor uns sehen, dass er beim ersten Anblick sofort als Kern imponirt.

Nehmen wir nun hierzu noch eine allerdings kleine Zahl von Bildern unserer Färbepräparate, wo die soeben besprochene Verwechselung mit Kernen der fixen Bindegewebszellen ausgeschlossen ist, so wäre für einen Theil des Cutispigments die zellige Natur nachgewiesen.

Bei einer sehr beträchtlichen Menge von Pigmentgebilden ist jedoch nichts zu sehen, was auch nur den Verdacht aufkommen liesse, dass hier ein Kern sich vorfände.

In diesen Fällen haben wir ein nicht in Zellen eingeschlossenes, scholliges, körniges Pigment vor uns. Dasselbe ist bei den verschiedensten Hautaffectionen von Behrend[17]) und andern Autoren beschrieben worden.

Wyss fand bei Arsenmelanose in der Cutis nur „Pigmenthäufchen", während sich in meinen Präparaten, wie wir gesehen haben, mit Sicherheit Pigmentzellen neben scholligem Pigment in der Cutis nachweisen lassen.

Was im Einzelnen die Anordnung des Pigments anbetrifft, so fand Wyss im Papillarkörper die nächste Umgebung der Capillarwände besonders pigmentreich. Eine ähnliche Gruppirung zeigt sich zwar öfter in meinen Präparaten, doch lässt sie sich nicht etwa als Regel hinstellen. Dagegen sah ich in Uebereinstimmung mit den von Wyss bei leichteren Fällen von Arsenmelanose gemachten Beobachtungen nur spärliches Pigment in den tieferen Schichten der Cutis. Hier fand ich es vor in Gestalt von kleineren und schwächer gefärbten Pigmentzellen. Eine besondere Localisation an den Gefässwänden lässt sich nicht constatiren.

Als Einzelheit sei erwähnt, dass eine Schweissdrüse tief dunkelbraun erscheint im Gegensatz zu den übrigen, die sämmtlich normales Aussehen haben; ferner, dass die Cylinderzellen des Rete Malp. bei ihrem Uebergehen in die Haarwurzelscheide pigmentärmer werden.

Es wäre nun die von Wyss offengelassene Frage zu beantworten, wie bei der Arsenmelanose der Transport des Pigments aus der Cutis in das Epithel vor sich geht.

Wie schon zu vermuthen war, kam ich bei den Untersuchungen über diesen Punkt zu einem Resultat, das für sonstige Hauptpigmentationen physiologischen und pathologischen Ursprungs bereits feststand. Vor Allem sind es Kölliker's Beobachtungen[18]), mit denen sich die unserigen decken.

Aehnlich wie es von ihm angegeben worden ist, strecken bei unserer Melanose die Pigmentkörper der Cutis ihre Fortsätze in die Intercellularräume des Rete Malp., um schliesslich in der oben beschriebenen Weise von den Retezellen resorbirt zu werden. Diesen Vorgang glaube ich noch in der Stachelzellenschicht beobachten zu können.

Neben Kölliker hat sich zuerst Aeby[15]) mit der Pigmenttransportfrage beschäftigt. Nach seiner Anschauung dringen „pigmentbeladene Leukocyten" in das Rete Malpighii. Daselbst zerfielen sie dann, und die nunmehr freien Pigmentkörner würden von den Retezellen aufgenommen.

Ein Gebilde, wie es Aeby beschreibt, habe wir auf Seite 24 besprochen, konnten dabei aber leider weder körnigen Zerfall noch Aufnahme seitens der Epithelzellen feststellen.

Mastzellen, die sich in meinen Präparaten vorfinden, stehen zur Pigmentation in keiner Beziehung.

Was den Ursprung des Pigments bei Arsenmelanose anlangt, so wies Stierling[10]) bei anhaltendem Arsengebrauch eine plötzlich aufgetretene starke Abnahme der rothen Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes im Blut nach. Der Blutfarbstoff könnte nun nach der Meinung von Wyss in die Lymphbahnen und von dort in die Haut gelangen: doch lässt sich natürlich nichts Sicheres hierüber angeben.

Auch die Untersuchungen des Pigments mit chemischen Reagentien haben zu keinem positiven Ergebniss geführt. —

Zum Schluss wollen wir mit wenigen Worten auf die Therapie der Arsenmelanose eingehen.

Selbstverständlich wird es vor Allem darauf ankommen, sofort nach Beginn der Braunfärbung das Arsen auszusetzen. Von einer weiteren eigentlichen Behandlung kann natürlich nicht die Rede sein. Man muss sich darauf beschränken, den Resorptionsprocess des Organismus nach Kräften zu fördern. Wyss[8]) empfiehlt hierzu Bäder, Massage u. d. m. Doch darf man sich davon kaum sehr viel versprechen. Glücklicherweise ist aber der Naturheilungsvorgang bei der Arsenmelanose ein so erfolgreicher, dass es nur in seltenen Fällen zu einer wirklich bleibenden Pigmentation der Haut gekommen ist.

Hrn. Dr. Max Joseph zu Berlin möchte ich an dieser Stelle für die gütige Ueberweisung des Materials und Anregung zu der vorliegenden Arbeit meinen ehrerbietigsten Dank aussprechen.

Litteratur.

[1]) Medical Times and Gazette 1868.
[2]) Weyl, Hautkrankheiten, siehe Ziemssen, Handb. der Pathol. u. Therap. 14. 1. S. 509.
[3]) Therapeutische Monatshefte 1891.
[4]) Strümpell, Lehrb. der Pathol. u. Therap.
[5]) Hebra, Lehrb. der Hautkrankheiten.
[6]) Affections cutanées artificielles par Devergie et Bazin. 1862.
[7]) Berliner klinische Wochenschrift 1890. No. 50.
[8]) „ „ „ 1892. No. 11.
[9]) Correspond. für Schweizer Aerzte 1889. No. 11.
[10]) „ „ „ „ 1890. No. 15.
[11]) Lesser, Pigmenthypertrophien, siehe Ziemssen, Handbuch. Bd.14.2.
[12]) Ziegler, Lehrb. der pathol. Anatomie.
[13]) Karg, Ueber transplantirte Haut. Arch. f. Anatom. 1888.
[14]) Elsasser, Ueber Pigmentflecke der Haut. Inaug.-Dissertat. Berl. 1886. s. auch sub [13]).
[15]) Aeby, Herkunft des Pigments. Centralblatt für Medicin 1885.
[16]) Kodis, Archiv für Physiologie. Supplement 1889 u. a.
[17]) Real-Encyklopaedie der ges. Heilk. v. Eulenburg, s. Chloasma.
[18]) Kölliker, Enstehung des Hautpigments. Zeitschr. f. wissenschftl. Zoologie 1887.

Thesen.

I.

Es liegt kein Grund vor, bei der Alopecia areata eine antiparasitäre Therapie einzuleiten.

II.

Bei Eklampsie ist die Venaesection nur in den seltensten Fällen, die Anwendung des Pilocarpins überhaupt nicht zu gestatten.

III.

Bei Ascites ist die Incision der Punction vorzuziehen.

Lebenslauf.

Verfasser, Hugo Gottfried Arthur Müller, evangelischer Confession, Sohn des verstorbenen praktischen Arztes Dr. med. Rudolf Müller und der Frau Johanna Müller geb. Ehrmann wurde am 18. Juli 1868 zu Kopenhagen geboren. Daselbst, besuchte er Mariboe's Lateinschule; bis nach dem Tode seines Vaters im Jahre 1880 die Uebersiedelung nach Deutschland erfolgte. Die weitere wissenschaftliche Vorbildung erhielt er auf dem Köllnischen Gymnasium zu Berlin, welches er Ostern 1888 mit dem Zeugniss der Reife verliess. Im April desselben Jahres bei der medicinischen Facultät der Königlichen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin inscribirt, gehört er seit jener Zeit genannter Facultät und Universität an. Am 12. März 1890 bestand er die ärztliche Vorprüfung, am 17. Mai 1892 das Examen rigorosum.

Seine Lehrer waren: v. Bardeleben, Behrend, Benda, v. Bergmann, du Bois-Reymond, Brieger, A. Fränkel, Fritsch, Gerhardt, Gusserow, Hartmann, Hertwig, v. Hofmann (†), Horstmann, Ilberg, Israel, Joseph, Klemperer, Krukenberg, Leyden, Liebreich, Mendel, v. Noorden, Olshausen, Preyer, F. E. Schulze, Schweigger, Sonnenburg, Virchow, Waldeyer, Winter.

Allen diesen Herren, seinen hochverehrten Lehrern, spricht Verfasser an dieser Stelle seinen ergebensten Dank aus.